

Экспериментальная оценка морфогенетических эффектов несбалансированной материнской диеты у потомства мышей линий BALB/c, CBA и BC/IPAE

А. Г. Васильев, И. А. Васильева, В. И. Стариченко

Институт экологии растений и животных УрО РАН,
г. Екатеринбург
vag@ipae.uran.ru

Аннотация

Методами геометрической морфометрии оценены различия в изменчивости размеров и формы нижней челюсти в экспериментальных группах потомков линейных мышей BALB/c, CBA и BC/IPAE при стандартном (контроль) и двух нарушенных рационах питания матери: «диета-1» – питание зернами овса во время беременности и вскармливания потомства; «диета-2» – перевод матери с овсяной монодиеты на стандартное питание после рождения детенышей. В изменчивость размеров (CS) наибольший значимый вклад внес фактор «диета» (D), а не «линия» (L), а также взаимодействие факторов «L x D». Влияние фактора «пол» (S) не проявилось. Вариация формы нижней челюсти в меньшей степени обусловлена фактором D, а наибольший вклад внес фактор L. Режимы материнской диеты неоднозначно влияют на рост и развитие: «диета-1» вызвала угнетение роста и дестабилизацию морфогенеза мандибулы, а при «диете-2» размеры, форма и стабильность морфогенеза у всех линий сблизилась с контрольными группами. Результаты могут быть использованы для решения ряда проблем популяционной экологии, а также учтены в области медицинской перинатальной нутрициологии.

Ключевые слова:

лабораторные линейные мыши, рацион питания, изменчивость, морфогенез, форма мандибулы, геометрическая морфометрия

Введение

В последние годы для решения многих экологических проблем в мировой практике все шире применяются методы функциональной и признаковой экологии (trait-ecology и trait-based ecology) [1–5], нацеленные на выявление биотических кризисных явлений разного масштаба [6–8]. Эти подходы в значительной мере опираются на зависимость процессов индивидуального развития организмов от экологических условий, изменение которых влияет на протекание морфогенеза [9–12]. Наиболее существенные воздействия на морфогенез животных оказывают погод-

Experimental evaluation of morphogenetic effects of unbalanced maternal diet on the offspring of BALB/c, CBA and BC/IPAE lines of mice

A. G. Vasil'ev, I. A. Vasil'eva, V. I. Starichenko

Institute of Plant and Animal Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg
vag@ipae.uran.ru

Abstract

The geometric morphometrics methods were used to evaluate differences in the variability of the size and shape of the mandible in experimental groups of descendants of BALB/c, CBA and BC/IPAE linear mice with standard (control) and two disturbed diets of the mother: diet-1 – nutrition with oat grains during pregnancy and feeding of offspring; diet-2 – change of the mother's diet from oatmeal monodiet to the standard nutrition after the birth of young mice. The most significant contribution to changeability of centroid sizes (CS) was made by the factor "diet" (D), not "line" (L), as well as by the interaction of factors "L x D". The influence of the factor "sex" (S) did not manifest itself. The variation in the shape of the mandible was caused mainly not by factor D but by factor L. The maternal diet regimes had an ambiguous effect on the growth and development: diet-1 caused growth inhibition and destabilization of mandible morphogenesis, whereas diet-2 made sizes, shape and stability of morphogenesis in all lines similar to the control groups. The results can be used to solve a number of problems on population ecology, as well as taken into account in the field of medical perinatal nutritional science.

Keywords:

laboratory linear mice, nutrition, variability, morphogenesis, mandible shape, geometric morphometrics

но-климатические факторы [13], но зачастую это не прямое, а опосредованное влияние, вызванное зависящим от погодных условий изменением состава и урожайности растительных кормов [14]. Изменения морфогенеза часто носят функциональный характер, и в ответ на разный по механическому составу корм могут измениться размеры и форма кормодобывающих органов, в частности, у грызунов это изучено на примере нижнечелюстных ветвей [9, 10, 15, 16]. Резкие изменения трофики, вызванные колебаниями погодных условий, – частые природные явления,

которые изменяют кормовую базу, и их роли в динамике численности популяций мелких млекопитающих посвящено довольно много работ [17–19], однако влияние нарушений питания на процессы роста и развития в природных популяциях изучено крайне слабо [9]. При этом изменение диеты на разных этапах развития животных как во время вынашивания, так и при вскармливании потомства, может влиять на морфогенез скелета и функциональные возможности особей [9, 10, 15], что может отразиться на численности и состоянии природных популяций [14, 19, 20].

Для более глубокого понимания воздействия трофического фактора на рост и морфогенез скелета или его частей необходима экспериментальная проверка влияния материнского рациона питания в пре- и постнатальный периоды онтогенеза с учетом оценки соотношения генотипических и средовых факторов. В качестве адекватной модели для осуществления подобной оценки может служить ранее полученный авторами экспериментальный материал [21], хранящийся в Музее Института экологии растений и животных УрО РАН в виде краниологических коллекций мышей линий BALB/c, CBA и BC/IPAE. Ранее часть этого материала была использована в анализе устойчивости проявления дискретных морфологических вариаций – фенотипических признаков черепа [22, 23] и некоторых размерно-весовых характеристик скелета к средовым воздействиям в пренатальном развитии, а также для моделирования динамики остеотропных токсических веществ [21, 24]. При этом были изучены изменения нижней челюсти с применением традиционной морфометрии [22]. В этой связи представляет несомненный интерес изучить изменчивость размеров и формы нижней челюсти методами геометрической морфометрии [25–27], которые позволяют их изучать отдельно, а также интерпретировать выявляемые различия как морфогенетические [28–30]. Поэтому мы применили данный комплекс методов для разделения влияния факторов «линия» и «диета» на изменчивость размеров и формы нижней челюсти в группах линейных мышей, используя экспериментальный коллекционный материал в качестве эколого-генетической модели влияния диеты матери на развитие и ремоделирование мандибул в природных популяциях грызунов. Важно было соотнести устойчивость размеров и формы нижней челюсти у представителей разных линий.

Цель работы – оценка соотношения влияния факторов «линия» и «материнская диета» на размеры и форму нижней челюсти мышей линий BALB/c, CBA и BC/IPAE на основе методов геометрической морфометрии. Параллельно на том же материале выявлена степень стабильности развития мандибулы в контрольных и экспериментальных группах.

Материалы и методы

Коллекционные краниологические материалы для исследований предоставлены Музеем Института экологии растений и животных УрО РАН. Исследуемый материал сформирован особями трех линий: BALB/c (из питомника «Столбовая»), CBA (из питомника «Рапполово») и BC/IPAE.

Линия BC/IPAE создана В. И. Стариченко и Н. М. Любашевским [21] в виварии Института экологии растений и животных УрО РАН на основе потомства гибридов F₂, полученных от скрещивания первых двух линий (♀ BALB/c × ♂ CBA), и поддерживалась на основе близкородственного скрещивания 6 лет. На момент проведения экспериментов линия BC/IPAE почти достигла состояния генетической однородности, удовлетворяющего требованиям, предъявляемым к «инбредным» линиям [21]. По указанным выше причинам особи линии BC/IPAE могли быть несколько менее однородными в генетическом отношении, чем представители первых двух линий. Опыты по изменению материнской диеты мышей проведены в 1989 г. В линиях выделили контрольную группу самок, в течение всего эксперимента содержавшихся на стандартном рационе питания. Экспериментальные группы были разделены на две части. Одна из них – «диета-1» – получала только овес в виде сухих зерен в течение всего опыта, т.е. во время всей беременности, вскармливания потомства и до достижения им 45-дневного возраста. Вторую группу – «диета-2» – содержали на той же экспериментальной диете, но только во время беременности до момента родов, после чего животных перевели на стандартный рацион питания. Во избежание дефицита кальция и витаминов в рацион питания всех животных включали минеральную подкормку кусковым мелом (*ad libitum*) и свежую зелень. Воду животные получали без ограничений. Через месяц после родов самки были отсажены от детенышей, которые продолжали питаться в соответствии с рационом питания группы. Эвтаназию осуществляли в 45-дневном возрасте потомства путем цервикальной дислокации [31, 32].

Всего изучено 363 экз. мандибул, из которых: в линии BALB/c – 76 (контроль – 25: самцы – 10, самки – 15; «диета-1» – 32: самцы – 14, самки – 18; «диета-2» – 19: самцы – 12, самки – 7); в линии CBA – 115 (контроль – 63: самцы – 30, самки – 33; «диета-1» – 34: самцы – 15, самки – 19; «диета-2» – 18: самцы – 9, самки – 9); в линии BC/IPAE – 172 (контроль – 79: самцы – 40, самки – 39; «диета-1» – 58: самцы – 35, самки – 23; «диета-2» – 35: самцы – 20, самки – 15).

Для сравнения формы и размеров нижней челюсти применили методы геометрической морфометрии с использованием фотографий правых ветвей нижней челюсти линейных мышей с лингвальной стороны, полученных с помощью планшетного сканера Epson при постоянном оптическом разрешении 1200 dpi. На изображениях с помощью компьютерных программ Ф.Дж. Рольфа *tpsUtil* [33] и *tpsDig2* [34] поместили конфигурации из 20 основных гомологичных и двух дополнительных масштабирующих меток-ландмарков (*landmarks*), позволяющих характеризовать изменчивость формы нижней челюсти (рис. 1), а также ее центроидного размера, выраженного в мм.

Процедуру Прокрустовой суперимпозиции выполнили методом генерализованного Прокрустова анализа – GPA [25] с применением метода наименьших квадратов и вычислением прокрустовых координат. Центроидный размер (*centroid size* – CS), косвенно отражающий общий размер, вычисляли как квадратный корень из суммы квадратов расстояний от центра конфигурации до каждой из ланд-

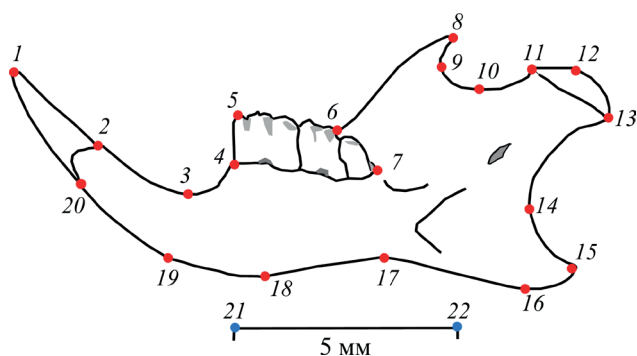


Рисунок 1. Схема размещения меток-ландмарков (1–22) на лингвальной стороне правой нижней челюсти линейных мышей (на примере BALB/c): 1 – вершина резца нижней челюсти; 2 – точка дорзального края альвеолы резца; 3 – точка наибольшего нижнего прогиба дорзального края мандибулы в области диастемы; 4 – точка переднего края альвеолы зуба m1; 5 – передний дорзальный край коронки щечного зуба m1; 6 – точка пересечения дорзального края венечного отростка нижней челюсти с проекцией зубного ряда; 7 – точка заднего края альвеолы зуба m3; 8 – вершина венечного отростка; 9 – точка наибольшего переднего латерального прогиба венечно-сочленовной впадины; 10 – точка наибольшего вентрального прогиба венечно-сочленовной впадины; 11 – передний край мыщелка сочленовного отростка; 12 – точка перегиба верхнего края мыщелка сочленовного отростка; 13 – задний край мыщелка сочленовного отростка; 14 – точка наибольшего латерального прогиба сочленовно-угловой впадины; 15 – вершина углового отростка; 16 – точка наибольшего прогиба вентрального края углового отростка; 17 – точка наибольшего дорзального прогиба симфизально-угловой впадины; 18 – точка наибольшего прогиба вентрального края тела мандибулы позади симфизального бугорка; 19 – передний край симфизального бугорка; 20 – точка вентрального края альвеолы резца; 21, 22 – дополнительные метки, локализованные на линейке для масштабирования размеров мандибулы, мм.

Figure 1. Layout of landmarks (1–22) on the lingual side of the right mandible of mice (using the example of BALB/c): 1 – the tip of the incisor of the mandible; 2 – the point of the dorsal edge of the alveolus of the incisor; 3 – the point of the greatest lower deflection of the dorsal edge of the mandible in the diastema; 4 – the point of the anterior edge the alveoli of the tooth m1; 5 – the anterior dorsal edge of the crown of the buccal tooth m1; 6 – the intersection point of the dorsal edge of the coronal process of the mandible with the projection of the dentition; 7 – the point of the posterior edge of the alveoli of the tooth m3; 8 – the apex of the coronal process; 9 – the point of the greatest anterior lateral deflection of the coronal-articular cavity; 10 – the point of the greatest ventral deflection of the coronal-articular cavity; 11 – the anterior edge of the condyle of the articular process; 12 – the inflection point of the upper edge of the condyle of the articular process; 13 – the posterior edge of the condyle of the articular process; 14 – the point of the greatest lateral deflection of the articular-angular depression; 15 – the apex of the angular process; 16 – the point of the greatest deflection of the ventral edge of the angular process; 17 – the point of the greatest dorsal deflection of the symphyseal-angular depression; 18 – the point of the greatest deflection of the ventral edge of the mandible body behind the symphyseal tubercle; 19 – the anterior edge of the symphyseal tubercle; 20 – the point of the ventral edge of the incisor alveolus; 21–22 – additional landmarks localized on the ruler to scale the size of the mandible in mm.

марок [25]. В соответствии с существующими рекомендациями [26] оценку возможных аллометрических эффектов конфигурации мандибул выполнили на основе анализа регрессионных зависимостей между центроидными размерами (CS) и значениями первой главной компоненты (PC1), полученными по прокрустовым координатам для каждой выборки. Межгрупповые различия формы нижней челюсти оценены с помощью канонического анализа прокрустовых координат. При множественных сравнениях выборки оценка парных различий выполнена на основе Q-критерия при апостериорном парном тесте Тьюки. Для оценки вклада факторов «линия», «пол», «диета» и их взаимодействий

в межгрупповую изменчивость центроидного размера (CS), а также объединенных канонических переменных, провели соответствующие варианты трехфакторных дисперсионных анализов (Three-Way ANOVA и MANOVA). Иерархию межгрупповых различий в итоге канонического анализа оценили методом кластерного анализа (UPGMA) по матрице обобщенных расстояний Махаланобиса (D), а также вычислением величин бутстреп-поддержек (%) в узлах ветвления кластера.

Известно, что при влиянии стресса объем внутригруппового морфопространства возрастает [10, 30, 35], отражая увеличение веера морфогенетических траекторий. В подобных ситуациях изменчивость и внутригрупповое морфоразнообразие, как правило, усиливаются, поскольку преобладающая часть особей становится не способной нормально регулировать развитие. Поэтому оценку нестабильности развития осуществили по величинам внутригрупповых объемов морфопространства (VM) на основе случайно выровненных по минимальному числу наблюдений ($n=18$) выборок [12]. Вычисление VM выполнено по значениям первых трех канонических переменных (CV1–CV3). Объем внутригруппового морфопространства, заключенного внутри выпуклой оболочки – 3D convex hull [12], построенной по множеству краевых (наружных) ординат объектов, вычислили на базе программного модуля CV (convex hull volume) в среде программирования MatLab. Величины стандартных ошибок ($\pm SE$) для VM получили на основе повторяющейся процедуры бутстрепа [36] со случайным замещением (bootstrap with replacement). Статистические расчеты, включая применение методов геометрической морфометрии, выполнили на основе пакетов прикладных программ TPS [33, 34], MorphoJ 1.7a [27], PAST 4.12 [37] и Statistica 10.0 [38].

Результаты и их обсуждение

Сравнение центроидных размеров (CS)

В первую очередь провели изучение центроидных размеров нижней челюсти (рис. 2). При сравнении контрольных особей разных линий наиболее крупные средние размеры мандибул имеют представители линии BALB/c, наименьшие – линии СВА, а особи линии ВС/ІРАЕ занимают промежуточное положение, приближаясь к BALB/c (см. рис. 2).

Из рис. 2 следует, что половые различия во всех группах сравнения не выражены. Также хорошо видно, что во всех линиях центроидный размер мандибул резко уменьшается по сравнению с контрольными группами в случаях применения пищевого рациона «диета-1», однако при его отмене после родов размеры потомков полностью или в значительной мере достигают размеров представителей контрольных групп. Межгрупповое сравнение CS, выполненное на основе трехфакторного дисперсионного анализа (табл. 1), показало, что наибольший значимый вклад в изменчивость размеров нижней челюсти вносит фактор «диета» (50.41 % от общей дисперсии). Межлинейные различия вносят меньший вклад (13.32 %), но при этом хорошо выражены и статистически значимы (см. табл. 1). Размер эффекта (η^2) в данном случае по фактору «диета» соот-

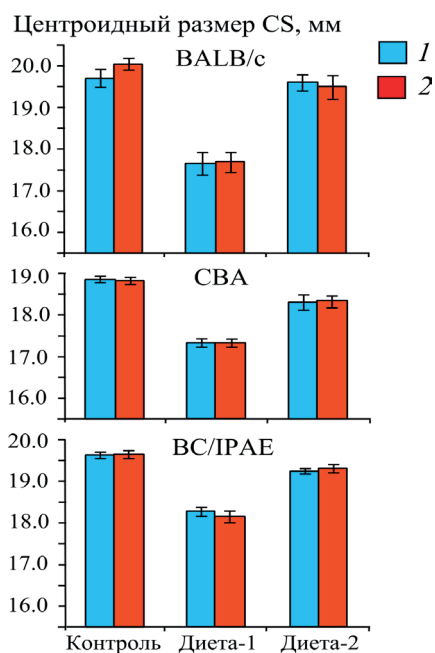


Рисунок 2. Сравнение средних центроидных размеров (CS) с учетом величин стандартных ошибок (+SE) между контрольными (контроль) и экспериментальными («диета-1», «диета-2») выборками самцов (1) и самок (2) трех линий мышей.

Figure 2. Comparison of average centroid sizes (CS) in view of the values of standard errors (+SE) between control (Control) and experimental (diet-1, diet-2) samples of males (1) and females (2) of three lines of mice.

Таблица 1
Трехфакторный дисперсионный анализ центроидных размеров (CS) нижней челюсти самцов и самок мышей при разных вариантах материнской диеты с учетом влияния факторов «линия», «пол» и «диета» и всех их взаимодействий

Table 1
Three-way analysis of variance of centroid sizes (CS) of the mandible of male and female mice on different maternal diet considering factors "line", "sex" and "diet" and all their interactions

Источник изменчивости (фактор)	Сумма квадратов (SS)	Число степеней свободы (d.f.)	Средний квадрат (MS)	F	Уровень значимости (p)	Доля дисперсии (%)	Размер эффекта η^2
Линия (L)	48.80	2	24.40	68.9	<0.0001	13.32	0.2854
Пол (S)	0.04	1	0.04	0.1	0.7233	0.01	0.0004
Диета (D)	184.62	2	92.31	260.6	<0.0001	50.41	0.6017
L x S	0.13	2	0.07	0.2	0.8277	0.04	0.0011
L x D	8.70	4	2.17	6.1	0.0001	2.37	0.0664
S x D	0.37	2	0.19	0.5	0.5934	0.10	0.0030
L x S x D	0.62	4	0.16	0.4	0.7797	0.17	0.0051
Остаточная	122.19	345	0.35			33.36	
Общая	366.26	362				100.00	

ответствует принятому по шкале Козна (Cohen's effect size) [39], характеризующей диапазон размеров эффекта, высокому уровню (0.6017 > 0.50), тогда как для фактора «линия» он лишь несколько выше среднего уровня (0.2854 > 0.15). Межгрупповые половые различия по величине CS не проявились ($p=0.7233$), и их вкладом можно в данном случае пренебречь.

Примечательно, что из всех вариантов возможных взаимодействий факторов значимый вклад в изменчивость CS внесло только взаимодействие «линия x диета» (L x D), на долю которого пришлось 2.37 % дисперсии. Последнее

указывает на то, что изменение материнской диеты как фактора средового трофического воздействия по-разному влияет на представителей генетически разных линий. Например, мыши BALB/c реагируют сильно – при «диете-1» существенно снижают размеры, а при «диете-2» практически возвращаются к состоянию контроля, а BC/IPAE – реагируют на первый рацион питания в наименьшей степени, но при втором – возвращаются к контролю не в полной мере. У представителей линии CBA после воздействия пищевого рациона «диеты-2» также происходит неполное восстановление размеров относительно группы контрольных животных. Поэтому нет сомнения в том, что в данном случае проявилось взаимодействие «генотип x среда».

Изменчивость формы нижней челюсти

Представляло интерес оценить, как проявляются межгрупповые различия в изменчивости формы нижней челюсти. С этой целью провели канонический анализ прокрустовых координат, характеризующих изменчивость формы (табл. 2).

По итогам канонического анализа оказалось, что первые четыре канонические переменные характеризуют 95.1 % общей межгрупповой дисперсии, т.е. достаточно полно отражают межгрупповые различия формы мандибул. Результаты канонического анализа также представлены на рис. 3 и 4 в виде ординат выборок, расположенных в плоскости канонических осей CV1 и CV2, а также CV1 и CV3. Каждый эллипсоид рассеивания ординат выборок характеризует 95 % их дисперсии.

На первую каноническую переменную CV1 пришлось около 55 % межгрупповой дисперсии, причем, на рис. 3 видно, что вдоль этой оси отчетливо проявились основные межлинейные (генотипические) различия: слева расположены эллипсоиды изменчивости линии BALB/c, справа – линии CBA, а промежуточное положение между ними занимает линия BC/IPAE.

По контурным изображениям, приведенным вдоль данной канонической переменной, можно заключить, что конфигурация мандибулы у мышей линии BALB/c характеризуется уменьшением сочленовно-угловой и симфизально-угловой впадин, а также относительным укорочением углового отростка. Для мышей CBA типична противоположная тенденция, причем у этой линии венечный и сочленовный отростки несколько смещены назад. Видно также, что все эллипсоиды линии BC/IPAE смещены вдоль второй канонической оси – CV2 в область ее положительных значений. На данную ось приходится 23.67 % дисперсии.

Контурные изображения мандибул, вписанные в сплайны деформационных решеток, позволяют интерпретировать морфологические изменения и вдоль CV2. Они заключаются главным образом в относительном расширении у мышей линии BC/IPAE массивного отдела, смещении ве-

Результаты канонического анализа прокрустовых координат, характеризующих изменчивость формы мандибул контрольных и экспериментальных групп мышей

Таблица 2

Table 2

The canonical analysis results of Procrustean coordinates characterizing the shape variability of mandibles for control and experimental groups of mice

Линия мышей, диета, число, экз.	Канонические переменные			
	CV1	CV2	CV3	CV4
Центроиды выборок				
BALB/c, контроль, n=25	-5.867±0.224	-3.894±0.238	3.307±0.170	1.840±0.273
BALB/c, «диета-1», n=32	-4.316±0.203	-4.095±0.194	-2.435±0.233	-0.757±0.262
BALB/c, «диета-2», n=19	-5.399±0.235	-0.723±0.212	0.547±0.217	-2.329±0.222
CBA, контроль, n=63	4.507±0.138	-1.079±0.120	1.473±0.119	-0.566±0.120
CBA, «диета-1», n=34	5.472±0.152	-2.288±0.212	-2.392±0.208	0.118±0.155
CBA, «диета-2», n=18	5.427±0.254	-0.702±0.257	1.911±0.262	0.975±0.200
BC/IPAE, контроль, n=79	-1.251±0.096	2.452±0.089	0.779±0.086	-0.373±0.092
BC/IPAE, «диета-1», n=58	-1.008±0.132	1.583±0.142	-2.028±0.148	1.152±0.125
BC/IPAE, «диета-2», n=35	-0.659±0.159	3.286±0.146	-0.142±0.139	-0.021±0.144
Результаты оценок: Итоги канонического анализа				
Собственные числа	14.2704	6.1375	3.2704	0.9783
Λ-критерий Уилкса	0.0004	0.0056	0.0397	0.1695
Доля дисперсии, %	55.04	23.67	12.67	3.77
Критерий χ ²	2672.3	1752.3	1089.0	599.0
Степени свободы, d.f.	320	273	228	185
Уровень значимости, p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

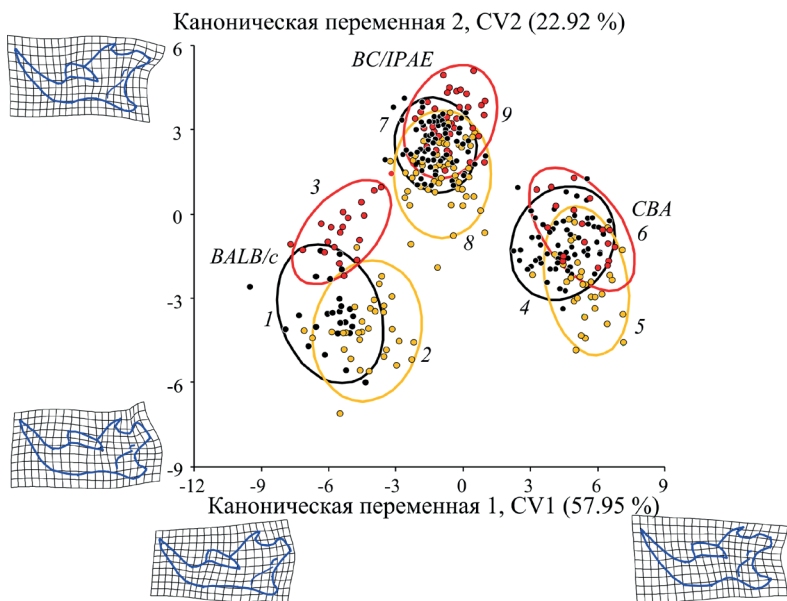


Рисунок 3. Результаты канонического анализа прокрустовых координат, характеризующих изменчивость формы нижней челюсти контрольных (1, 4, 7) и экспериментальных: «диета-1» (2, 5, 8) и «диета-2» (3, 6, 9) групп линейных мышей BALB/c (1-3), CBA (4-6) и BC/IPAE (7-9) вдоль CV1 и CV2. Контурные изображения (outlines) мандибул, вписанные в деформационные решетки вдоль канонических осей, соответствуют их минимальным и максимальным значениям. Эллипсоиды рассеивания ординат объединяют 95 % дисперсии выборок. Figure 3. The canonical analysis results of Procrustean coordinates characterizing the shape variability of mandible for control (1, 4, 7) and experimental: diet-1 (2, 5, 8) and diet-2 (3, 6, 9) groups of linear mice BALB/c (1-3), CBA (4-6) and BC/IPAE (7-9) along CV1 and CV2. The outlines of mandibles inscribed into the deformation lattices along the canonical axes correspond to the minimum and maximum values. The ordinate scattering ellipsoids enclose 95 % of the sample variance.

нечного отростка в переднем направлении (это во многом характерно и для линии BALB/c), а также относительно удлинении углового отростка (данное свойство имеется у

особей линии CBA). Можно полагать, что и вдоль CV2 также проявляются межлинейные различия, которые, вероятнее всего, отражают особенности линии BC/IPAE (имеющей остаточную генетическую гетерогенность). Из табл. 2 следует, что на ось CV3 пришлось 12.61 % межгрупповой дисперсии. На рис. 4 представлено межгрупповое сравнение выборок вдоль первой и третьей канонических осей. Интересно заметить, что вдоль третьей канонической переменной во всех трех линиях проявилось параллельное смещение эллипсоидов экспериментальных групп «диеты-1» вниз в область отрицательных значений CV3. Можно полагать, что изменчивость вдоль этой оси характеризует общий для всех линий однонаправленный эффект изменения формы мандибул, связанный с влиянием пищевого рациона «диеты-1». Приведенные вдоль данной оси контурные изображения нижних челюстей (outlines) позволяют заключить, что при воздействии рациона «диеты-1» мандибула у мышей всех трех линий приобретает относительно меньший массивный отдел, у нее укорачивается угловой отросток и относительно увеличивается размер зубного ряда. Последний эффект обусловлен главным образом угнетением ростовых процессов тела мандибулы у особей групп «диеты-1» при сохранении нормальной скорости развития зубного ряда.

Интересно отметить, что форма мандибулы у особей групп «диеты-2» в целом мало отличается от таковой в контрольных группах, т.е. перевод на полноценное кормление матери после родов позволяет детенышам в значительной степени реализовать не только нормальные размеры, но и пропорции мандибул. Исключением являются особи группы «диета-2» линии BALB/c, у которых отмечается своеобразное переключение развития на другой путь морфогенеза, отличный от такового у особей ее контрольной группы, чего не наблюдается у мышей линий CBA и BC/IPAE. В результате мандибула особей группы «диета-2» у BALB/c отличается от контрольной наиболее суженным с боков и относительно удлиненным угловым отростком. Такая конфигурация облегчает поперечное перетирание корма.

Межгрупповая изменчивость вдоль всех канонических переменных статистически значима ($p < 0.0001$). Однако для более полного понимания и интерпретации вклада указанных выше факторов («линия», «пол», «диета») в межгрупповую изменчивость вдоль всех канонических осей был проведен их обобщенный трехфакторный многомерный дисперсионный анализ (табл. 3).

Вклад всех факторов в изменчивость оказался статистически значим. Наибольшая доля межгрупповой дис-

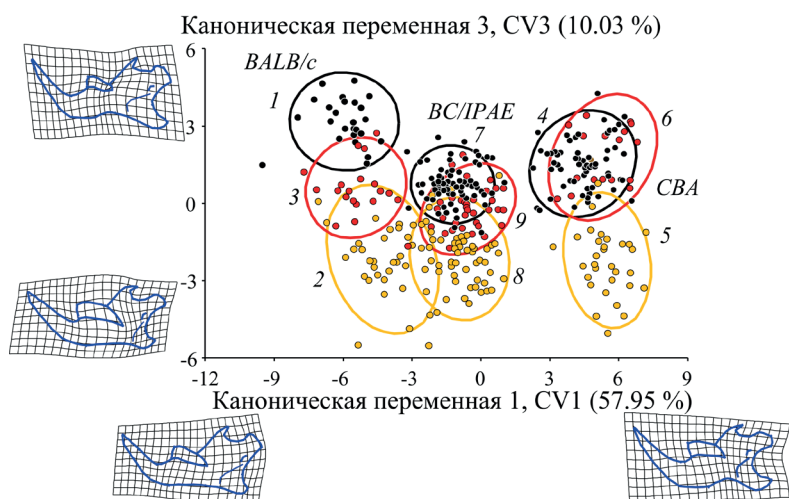


Рисунок 4. Результаты канонического анализа прокрустовых координат, характеризующих изменчивость формы нижней челюсти контрольных (1, 4, 7) и экспериментальных: «диета-1» (2, 5, 8) и «диета-2» (3, 6, 9) групп линейных мышей BALB/c (1-3), CBA (4-6) и BC/1PAE (7-9) вдоль CV1 и CV3. Контурные изображения (outlines) мандибул, вписанные в деформационные решетки вдоль канонических осей, соответствуют их минимальным и максимальным значениям.

Figure 4. The canonical analysis results of Procrustean coordinates characterizing the shape variability of mandible for control (1, 4, 7) and experimental: diet-1 (2, 5, 8) and diet-2 (3, 6, 9) groups of linear mice BALB/c (1-3), CBA (4-6) and BC/1PAE (7-9) along CV1 and CV3. The outlines of mandibles inscribed into the deformation lattices along the canonical axes correspond to the minimum and maximum values.

Результаты трехфакторного многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) канонических переменных (CV1-CV8), характеризующих межгрупповые различия по форме мандибул самцов и самок мышей при разных вариантах влияния материнской диеты с учетом факторов «линия», «пол» и «диета» и всех их взаимодействий

The results of three-way multidimensional analysis of variance of canonical variables (CV1-CV8) characterizing the intergroup differences in shape of mandibles of male and female mice against the different influence of maternal diet in view of the factors "line", "sex" and "diet" and all their interactions

Источник изменчивости (фактор)	Λ-тест Уилкса	F	Степени свободы эффекта	Степени свободы остатка	Уровень значимости (p)	Доля дисперсии (%)	Размер эффекта η ²
Линия (L)	0.0120	344.18	16	676	<0.0001	50.68	0.8907
Пол (S)	0.8304	8.63	8	338	<0.0001	0.47	0.1696
Диета (D)	0.1280	75.85	16	676	<0.0001	11.93	0.6422
L x S	0.9281	1.61	16	676	0.0617	0.19	0.0366
L x D	0.1585	25.27	32	1248	<0.0001	6.75	0.3932
S x D	0.9591	0.89	16	676	0.5424	0.11	0.0206
L x S x D	0.9067	1.05	8	338	0.2864	0.26	0.0262

персии проявилась по фактору «линия» – 50.68 %, половые различия были невелики (0.47 % дисперсии), но значимы, а доля дисперсии, обусловленная фактором «диета», заняла второе место – 11.93 %. Существенный значимый вклад в межгрупповые различия внесло также взаимодействие факторов «линия x диета» (L x D), на долю дисперсии которого пришлось 6.75 %. Остальные взаимодействия факторов оказались статистически незначимыми. Размеры эффектов в проявлении изменчивости формы, обусловленной факторами «линия» и «диета», велики и соотносятся с высокими значениями (η²=0.50), принятыми Коэном [39], что указывает на существенный характер их вкладов. Примечательно, что фактор взаимодействия «линия x диета» также характеризуется высоким размером эффекта, кото-

рый превышает принятый средний уровень значений, т.е. различия по форме мандибулы в данном направлении изменчивости также являются существенными. Сравнивая соотношение долей дисперсии, обусловленных влиянием факторов «линия» и «диета», можно заключить, что их вклады в изменчивость центроидных размеров и формы мандибул проявляются в противоположных соотношениях. Если по значениям CS (см. табл. 1) фактор «линия» вносит 13.32 %, а «диета» – 50.41 % дисперсии, то при анализе формы по итогам трехфакторного дисперсионного анализа канонических переменных (см. табл. 3) фактор «линия» объясняет 50.68 %, а «диета» – 11.93 % межгрупповой дисперсии.

Таким образом, можно заключить, что изменение материнской диеты влияет как на ростовые процессы экспериментальных мышей, так и «переключает» их морфогенез, изменяя форму мандибулы. В этой связи возникает вопрос: не являются ли наблюдаемые эффекты простым следствием аллометрии – зависимости изменений формы от размеров

Таблица 3

Table 3

объектов, а не переключением процесса морфогенеза? Для ответа на этот вопрос в соответствии с существующими рекомендациями [28, 29] мы провели оценку регрессионных зависимостей значений первой главной компоненты (PC1), характеризующей наибольшую изменчивость формы мандибулы, от величин соответствующих центроидных размеров особей в каждой выборке. Анализ показал, что во всех девяти выборках регрессионная зависимость изменчивости формы от размеров оказалась статистически незначимой (значения уровней значимости (p) варьировали от 0.144 до 0.743). Средний коэффициент ранговой корреляции Спирмена при этом составил r_s=0.004. Таким образом, несмотря на

существенные различия центроидных размеров между сравниваемыми контрольными и экспериментальными группами линейных мышей (см. табл. 1, рис. 2), ни в одном случае аллометрические зависимости статистически не подтвердились. Поэтому причина выявленных морфологических различий заключается не в зависящих от размеров аллометрических изменениях, а в неоднородных (неаффинных) изменениях формы мандибул при переключении ее морфогенеза на другие его траектории. Определенный характер направлений выявленных морфологических изменений позволяет сделать вывод об их общей модификационной природе.

Представляло интерес оценить также иерархию межгрупповых различий между линиями и эксперимен-

тальными группами мышей по итогам канонического анализа изменчивости формы нижней челюсти. Для этой цели провели кластерный анализ (UPGMA) матрицы обобщенных расстояний Махаланобиса (D), используя метрику дистанций Гувера (Gower) (ее выбор был обусловлен наибольшим значением коэффициента кофенетической корреляции $CCC=0.95$). Результаты кластерного анализа приведены на рис. 5.

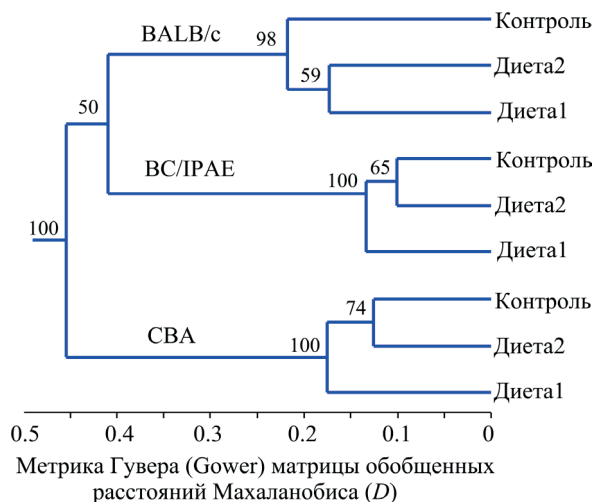


Рисунок 5. Результаты кластерного анализа (UPGMA) матрицы обобщенных расстояний Махаланобиса (D) с учетом выбранной метрики Гувера-между выборками контрольных и экспериментальных групп мышей. В узлах ветвей кластеров указаны величины поддержек их устойчивости на основе бутстреп оценок, %.

Figure 5. The results of cluster analysis (UPGMA) of the matrix of generalized Mahalanobis distances (D) in view of the Gower metric agreed between samples of control and experimental groups of mice. The nodes of the clusters' branches indicate the values of their support based on bootstrap estimates, %.

Из рис. 5 видно, что все линии формируют собственные отдельные кластеры выборок, причем линия BC/IPAE образует общий макро-кластер с линией BALB/c. Напомним, что линия BC/IPAE имела гибридное происхождение от самки BALB/c и самца CBA, поэтому, возможно, здесь не случайно проявилось влияние эпигенетических особенностей материнской линии BALB/c на морфогенез мышей BC/IPAE, что несколько сблизило фенотипические черты обеих линий. Кластер мышей линии CBA, соответственно, оказался наиболее дифференцирован от них. Сходная структура субкластеров экспериментальных групп проявилась у представителей линий CBA и BC/IPAE, у которых контрольные группы формируют общие субкластеры с ветвями группы «диета-2». Однако у мышей BALB/c контрольные животные уклоняются от субкластера, включающего обе экспериментальные группы «диета-1» и «диета-2». В целом итоги кластерного анализа показали, что и в иерархии фенотипических различий на первое место вышли межлинейные (генотипические) различия формы мандибулы, а на второе – обусловленные изменением материнской диеты (средовые) различия.

Оценка стабильности развития экспериментальных групп мышей

Важным аспектом данного исследования была оценка морфогенетической реакции мышей на стресс мате-

ринского организма и организма детенышей, вызванный сохранением «диеты-1» и ее сменой после родов. Хорошо известно, что для оценки уровня стабильности развития часто используется оценка флуктуирующей асимметрии морфологических признаков [40]. Однако ранее нами было предложено использовать для этой цели оценку внутригрупповых объемов морфопространства при сопоставлении случайно выровненных по числу наблюдений выборок [12]. Увеличение объема внутригруппового морфопространства VM косвенно отражает у группы особей возрастание нестабильности реализации траекторий морфогенеза. В благоприятных условиях развития, как показали наши исследования, показатель объема морфопространства VM уменьшается [12]. Данный феномен – возрастания спектра модификаций в неблагоприятных условиях развития животных и растений как фенотипическая реакция на «провокационный фон», был обнаружен и описан Н.В. Готовым [35]. Мы ранее предложили называть этот феномен «принципом Глотова» [12] и использовать для решения задач популяционной и эволюционной экологии, связанных с оценкой стабильности развития. Для оценки уровня стабильности протекания морфогенеза в сравниваемых контрольных экспериментальных группах мышей всех трех линий вычислили объемы внутригрупповых морфопространств VM (табл. 4).

При сравнении контрольных групп наибольший объем внутригруппового морфопространства (VM) и его долю от общего объема имели мыши линии BALB/c, наименьший – линии BC/IPAE, а промежуточный по величине – линии CBA. Следовательно, нестабильность развития наиболее проявилась у мышей линии BALB/c. В экспериментальных группах «диета-1» у всех линий величина VM значимо больше, чем у соответствующих контрольных групп, однако максимальный показатель проявился в этом случае у BALB/c. Величина объема морфопространства у групп «диета-2» во всех линиях занимает промежуточное положение между таковой у групп контроль и «диета-1». У мышей BALB/c группа «диета-2» значимо отличается от контрольной группы ($Q = 5.24$; $p = 0.011$), в двух других линиях эти различия статистически незначимы (у CBA: $Q = 3.38$; $p = 0.304$, а у BC/IPAE: $Q = 3.57$; $p = 0.235$).

Таблица 4
Сравнение объемов внутригруппового морфопространства (VM) с учетом стандартных ошибок ($\pm SE$) по первым трем каноническим переменным (CV1–CV3) у контрольных и экспериментальных групп мышей

Table 4
Comparison of volumes of intra-group morphospace (VM) in view of standard errors ($\pm SE$) along the first three canonical variables (CV1–CV3) in control and experimental groups of mice

Сравниваемые группы мышей, показатели	Линии мышей		
	BALB/c	CBA	BC/IPAE
Контроль	11.38±0.33	7.75±0.16	6.57±0.16
«Диета-1»	24.45±0.93	14.78±0.38	8.66±0.30
«Диета-2»	9.27±0.32	9.11±0.22	8.01±0.24
Объем морфопространства линии	123.91±3.21	61.84±1.35	41.56±0.72
Доля от общего объема морфопространства, %	26.09	13.02	8.75

При этом и у мышей BC между группами «диета-1» и «диета-2» различия по средним значениям *VM* также незначимы ($Q = 1.61$; $p = 0.967$), указывая на близкий уровень стресса развития у линии в этих экспериментальных группах. Результаты перевода на режим «диета-2» указывают на то, что трофическое воздействие в пренатальный период в значительной степени компенсируется у мышей CBA и BC/IPAE за счет ресурсов материнского организма и детеныши по размерам и во многом по форме приближаются к параметрам контрольных. При этом организм самок линии BALB/c способен полностью компенсировать замедление ростовых процессов у детенышей, но трофическое воздействие на мать в пренатальный период успевает переключить морфогенез мандибул у детенышей этой линии на альтернативный путь в отличие от потомства других линий. В последнем случае проявляется генетическая специфика морфогенетической реакции у линии BALB/c на пренатальное воздействие измененной материнской диеты. Важность генетической основы, формирующей фенотипический ответ на изменение диеты у лабораторных мышей, была отмечена и в недавнем исследовании П. Яма с соавт. [41]. Обзор мировых исследований фенотипических характеристик наиболее известных линий инбредных мышей, к которым относятся и две изученные нами линии, однако, показал, что морфологические изменения, вызванные нарушением материнской диеты, изучались крайне редко [42], поэтому полученные нами данные существенно дополняют эти сведения.

Наибольшее воздействие в нашем случае наблюдалось при влиянии режима «диета-1». В этой связи следует учитывать, что при переходе к самостоятельному питанию, когда в 3-недельном возрасте матери перестают кормить детенышей молоком, мандибула мышей становится наиболее фенотипически пластичной [15], поскольку подвергается ремоделированию при взаимодействии элементов костно-мышечного аппарата в процессе обработки корма. Возрастание дисперсии формы мандибул отмечено и в экспериментах с уменьшением калорийности материнской диеты у крыс линии Wistar [10].

Исследования А. В. Бадяева с соавт. [43], проведенные на нескольких видах землероек рода *Sorex* при резкой смене состава и снижении обилия их кормовой базы после лесных пожаров, выявили в локальных популяциях стресс-индуцированные эпигенетические изменения, которые сопровождалась модификациями и возрастанием флуктуирующей асимметрии конфигурации мандибул. По аналогии с этим возрастание морфоразнообразия у потомства линейных мышей в экспериментальных группах «диеты-1» также могло проявиться после испытанного стрессового воздействия за счет длительно измененной материнской и собственной монодиеты. При повторном проведении подобных исследований вполне возможна проверка данного предположения методами молекулярной эпигенетики.

Таким образом, изменение диеты самок, включая вариант перевода на стандартный рацион питания после родов, у представителей всех линий мышей вызвало стресс развития, проявляющийся в увеличении объема внутригруп-

пового морфопространства – спектра морфогенетических траекторий. Поэтому режим воздействия «диеты-1» привел к наибольшей дестабилизации морфогенеза мандибул, от максимального уровня морфогенетической реакции у мышей BALB/c до минимального уровня у представителей BC/IPAE. Промежуточная реакция на стресс развития при изменении материнской диеты выражена у мышей линии CBA. Устойчивость морфогенеза мышей линии BC/IPAE, скорее всего, обусловлена ее остаточной генетической гетерогенностью из-за сравнительно недавнего гибридного происхождения. Последнее согласуется с полученными ранее результатами анализа взаимодействия перинатального питания с генетическим разнообразием лабораторных групп мышей, проявляющимся во взрослых фенотипах животных [44]. Это обстоятельство могло способствовать большей регуляторной устойчивости развития мышей данной линии. Меньшая «реактивность» на изменение диеты у особей этой линии проявилась и по центроидному размеру мандибул. Соответственно, высокая морфогенетическая реактивность линий BALB/c и CBA на действие трофического фактора как по центроидному размеру, так и по форме мандибул может быть обусловлена низкими регулятивными порогами ростовых процессов и морфогенеза из-за ограниченной генетической гетерогенности при инбридинге.

При вынужденной монофагии матери до и после родов имеет место угнетение ростовых процессов у потомков, приводящее к уменьшению их размеров [24]. В то же время при этом вероятно нарушение типичного протекания морфогенеза особей, вызывающее специфическое изменение конфигурации их мандибул и влияющее на морфофункциональные особенности потомков при кормодобывании и первичной переработке кормов. Ранее были отмечены аналогичные эффекты изменения формы мандибул и их функциональных возможностей при экспериментальном питании грызунов кормом разной консистенции [16]. Природные популяции мышей и других грызунов, как правило, более генетически гетерогенны [45], поэтому по аналогии с линией BC/IPAE следует ожидать у них относительно устойчивого сохранения формы мандибул за счет большей регулятивной способности морфогенеза при высокой численности популяции даже при резком нарушении материнской диеты.

Заключение

В итоге проведенного анализа последствий изменения материнской диеты у линейных мышей выявлены существенные межгрупповые различия по изменчивости центроидных размеров и формы нижней челюсти, которые имеют разную генотипическую и средовую обусловленность. Показано, что изменчивость размеров мандибул (их ростовых процессов) обусловлена в основном средовым трофическим фактором «диета», а на межлинейные генотипические различия приходитсякратно меньшая доля межгрупповой дисперсии. По форме нижней челюсти проявилась противоположная ситуация. В данном случае фактор «линия», напротив, вносит наибольший вклад

в межгрупповую изменчивость конфигураций мандибул, а фактор «диета» проявляется в меньшей степени. Следовательно, изменчивость формы нижней челюсти в значительной степени обусловлена генотипическими факторами, а средовые причины, даже такие как монофагия, оказывают на морфогенез потомков значительно меньшее влияние. Поэтому при сравнении природных популяций выявленные различия по форме в большей степени следует интерпретировать как обусловленные генетическими и/или эпигенетическими причинами, а не средовыми, в том числе, трофическими факторами. Сходство направлений модификаций формы мандибул в режиме длительной овсяной монофагии, проявившееся у мышей разных линий, явно не случайно. Мы полагаем, что оно связано с исторически давно сложившимся пулом потенциально доступных «аварийных» модификаций развития, позволяющих виду *Mus musculus* L. компромиссно изменять скорость и направление пре- и постнатального морфогенеза в природных популяциях при соответствующих констелляциях факторов среды, реализуя определенные фенотипы.

В природных популяциях при вынужденной бескормице и низкой численности за счет усиления близкородственного скрещивания следует ожидать резких изменений конфигурации мандибул и их функциональных возможностей. Полученные результаты позволяют оценить, какие фенотипические признаки мандибул грызунов будут в наибольшей степени подвержены влиянию нарушения кормовой базы.

Таким образом, моделирование изменения природных кормовых условий в экспериментах на линейных мышах позволяет использовать полученные результаты для прогнозирования морфогенетических реакций природных популяций грызунов и изменения их морфофункциональных особенностей при флуктуации погодно-климатических условий, изменяющих кормовую базу животных и влияющих на их жизнеспособность и динамику численности в естественной среде. Эффекты резкого повышения нестабильности развития и ингибирование ростовых процессов при определенных вариантах нарушения материнской диеты важно также учитывать в практике медицинской перинатальной нутрициологии.

Литература

- McGill, B. J. Rebuilding community ecology from functional traits / B. J. McGill, B. J. Enquist, E. Weiher, M. Westoby // *Trends Ecology and Evolution*. – 2006. – Vol. 21. – P. 178–185.
- Ackerly, D. D. A trait-based approach to community assembly: partitioning of species trait values into within- and among community components / D. D. Ackerly, W. K. Cornwell // *Ecology Letters*. – 2007. – Vol. 10, № 2. – P. 135–145.
- Violle, C. The return of the variance: intraspecific variability in community ecology / C. Violle, B. J. Enquist, B. J. McGill, L. Jiang [et al.] // *Trends in Ecology and Evolution*. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 244–252.
- Mouillot, D. A functional approach reveals community responses to disturbance / D. Mouillot, N. A. J. Graham, S. Villéger [et al.] // *Trends in Ecology and Evolution*. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 167–177.
- Blonder, B. Hypervolume concepts in niche- and trait-based ecology / B. Blonder // *Ecography*. – 2018. – Vol. 41. – P. 1441–1455.
- Salamin, N. Assessing rapid evolution in a changing environment / N. Salamin, R. O. Wüest, S. Lavergne, W. Thuiller [et al.] // *Trends in Ecology and Evolution*. – 2010. – Vol. 25, № 12. – P. 692–698.
- Ceballos, G. Accelerated modern human-induced species losses: entering the sixth mass extinction / G. Ceballos, P. R. Ehrlich, A. D. Barnosky, A. Garsía [et al.] // *Science Advance*. – 2015. – Vol. 1, № 5. – e1400253. – DOI : 10.1126/sciadv.1400253.
- Schleuning, M. Trait-based assessments of climate-change impacts on interacting species / M. Schleuning, E. L. Neuschulz, J. Albrecht, I. M. A. Bender [et al.] // *Trends in Ecology and Evolution*. – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 319–328.
- Gonzalez, P. N. Developmental plasticity in covariance structure of the skull : effects of prenatal stress / P. N. Gonzalez, B. Hallgrímsson, E. E. Oyhenart // *Journal of Anatomy*. – 2011a. – Vol. 218. – P. 243–257.
- Gonzalez, P. N. Effects of environmental perturbations during postnatal development on the phenotypic integration of the skull / P. N. Gonzalez, E. E. Oyhenart, B. Hallgrímsson // *Journal of Experimental Zoology Part B Molecular and Developmental Evolution*. – 2011b. – Vol. 316. – P. 547–561.
- Badyaev, A. V. Epigenetic resolution of the ‘curse of complexity’ in adaptive evolution of complex traits / A. V. Badyaev // *Journal of Physiology*. – 2014. – Vol. 592, № 11. – P. 2251–2260.
- Васильев, А. Г. Концепция морфониши и эволюционная экология / А. Г. Васильев. – Москва : Товарищество научных изданий КМК, 2021. – 315 с.
- Parmesan, C. Ecological and evolutionary responses to recent climate change / C. Parmesan // *The Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. – 2006. – Vol. 37. – P. 637–669.
- Васильев, А. Г. Соотношение биотопической и межгодовой изменчивости у рыжей полевки в трансформированных ветровалом и пожаром лесных биотопах Среднего Урала / А. Г. Васильев, Л. Е. Лукьянова, Ю. В. Городилова // *Экология*. – 2022. – № 6. – С. 445–457.
- Renaud, S. Epigenetic effects on the mouse mandible: common features and discrepancies in remodeling due to muscular dystrophy and response to food consistency / S. Renaud, J.-C. Auffray, S. de La Porte // *BMC Evolutionary Biology*. – 2010. – Vol. 20, № 18. – P. 2–13. – DOI: 10.1186/1471-2148-10-28.
- Anderson, P. S. L. Adaptive plasticity in the mouse mandible / P. S. L. Anderson, S. Renaud, E. J. Rayfield // *BMC Evolutionary Biology*. – 2014. – Vol. 14, № 85. – P. 2–9. – DOI : 10.1186/1471-2148-14-85.

17. Hansson, L. An interpretation of rodent dynamics as due to trophic interactions / L. Hansson // *Oikos*. – 1987. – Vol. 50. – P. 308–318.
18. Hansson, L. Dynamics and trophic interactions of small rodents: landscape or regional effects on spatial variation? / L. Hansson // *Oecologia*. – 2002. – Vol. 130. – P. 259–266.
19. Badyaev, A. V. Extreme environmental change and evolution: stress-induced morphological variation is strongly concordant with patterns of evolutionary divergence in shrew mandibles / A. V. Badyaev, K. R. Foresman // *Proceedings of the Royal Society, London B*. – 2000. – Vol. 267. – P. 371–377.
20. Young, R. L. Developmental plasticity links local adaptation and evolutionary diversification in foraging morphology / R. L. Young, A. V. Badyaev // *Journal of Experimental Zoology. Part B. Molecular and Developmental Evolution*. – 2010. – Vol. 314. – P. 434–444.
21. Стариченко, В. И. Индивидуальная изменчивость метаболизма остеотропных токсических веществ / В. И. Стариченко, Н. М. Любашевский, Б. В. Попов. – Екатеринбург : Наука, 1993. – 168 с.
22. Васильева, И. А. Сравнение устойчивости морфометрических и неметрических характеристик скелета линейных мышей к средовым воздействиям в пренатальном развитии / И. А. Васильева, А. Г. Васильев, Н. М. Любашевский, В. И. Стариченко // *Генетика*. – 1988. – Т. 24, № 7. – С. 1209–1214.
23. Васильев, А. Г. Гомологическая изменчивость морфологических структур и эпигенетическая дивергенция таксонов : основы популяционной мерономии / А. Г. Васильев, И. А. Васильева. – Москва : Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 511 с.
24. Стариченко, В. И. Метаболизм остеотропных токсических веществ: наследственная детерминация / В. И. Стариченко // *Экологическая генетика*. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 27–37.
25. Rohlf, F. J. Extensions of the Procrustes method for the optimal superimposition of landmarks / F. J. Rohlf, D. Slice // *Systematic Biology*. – 1990. – Vol. 39, № 1. – P. 40–59.
26. Geometric morphometrics for biologists : A primer / M. L. Zelditch, D. L. Swiderski, H. D. Sheets, W. L. Fink. – New York : Elsevier Acad. Press, 2004. – 437 p.
27. Klingenberg, C. P. MorphoJ: an integrated software package for geometric morphometrics / C. P. Klingenberg // *Molecular Ecology Resources*. – 2011. – Vol. 11. – P. 353–357.
28. Zelditch, M. L. Developmental regulation of skull morphology II: ontogenetic dynamics of covariance / M. L. Zelditch, J. Mezey, H. D. Sheets, B. L. Lundrigan, T. Garland // *Evolution and Development*. – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 46–60.
29. Sheets, H. D. Studying ontogenetic trajectories using resampling methods and landmark data / H. D. Sheets, M. L. Zelditch // *Hystrix, the Italian Journal of Mammal*. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 67–73.
30. Васильев, А. Г. Геометрическая морфометрия: от теории к практике / А. Г. Васильев, И. А. Васильева, А. О. Шкурин. – Москва : Товарищество научных изданий КМК, 2018. – 471 с.
31. Caring for animals aiming for better science. Directive 2010/63/EU on protection of animals used for scientific purposes : animal welfare bodies and national committees. – Luxemburg : Luxemburg Publication Office of the European Union, 2018. – P. 1–29. – <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fca9ae7f-2554-11e9-8d04-01aa75ed71a1>.
32. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition / S. Leary, W. Underwood, R. Anthony, S. Cartner [et al.]. – Schaumburg, IL : American Veterinary Medical Association, 2020. – P. 3–121. – <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>.
33. Rohlf, F. J. TpsUtil, file utility program, version 1.74 / F. J. Rohlf // Department of Ecology & Evolution. – 2017a. – (program).
34. Rohlf, F. J. TpsDig2, digitize landmarks and outlines, version 2.30 / F. J. Rohlf // Depart. of Ecol. and Evolution, State University of New York at Stony Brook. – 2017b. – (program).
35. Глотов, Н. В. Генетическая гетерогенность природных популяций по количественным признакам : автореф. дис. ... докт. биол. наук / Н. В. Глотов. – Ленинград : ЛГУ, 1983. – 33 с.
36. Efron, B. Bootstrap methods for standard errors. Confidence intervals and other measures of statistical accuracy / B. Efron, R. Tibshirani // *Statistical Science*. – 1986. – Vol. 1. – P. 54–77.
37. Hammer, Q. PAST: Paleontological Statistics software package for education and data analysis / Q. Hammer, D. A. T. Harper, P. D. Ryan // *Paleontologia Electronica*. – 2001. – Vol. 4, № 1. – P. 1–9 (program).
38. Statistica. StatSoft, Inc. (data analysis software system), version 10. – 2011. – (program).
39. Cohen, J. A power primer / J. Cohen // *Psychol. Bulletin*. – 1992. – Vol. 112, № 1. – P. 155–159.
40. Zakharov, V. M. Population phenogenetics: Analysis of developmental stability in natural populations / V. M. Zakharov // *Acta Zoologica Fennica*. – 1992. – Vol. 191. – P. 7–30.
41. Yam, P. Genetic background shapes phenotypic response to diet for adiposity in the Collaborative Cross / P. Yam, J. Albright, M. VerHague, E. R. Gertz [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2021. – Vol. 11. – 615012. – DOI: 10.3389/fgene.2020.615012.
42. Tam, W. Y. Phenotypic characteristics of commonly used inbred mouse strains / W. Y. Tam, K. K. Cheung // *Journal of Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 98. – P. 1215–1234.
43. Badyaev, A. V. Evolution of morphological integration: developmental accommodation of stress-induced variation / A. V. Badyaev, K. R. Foresman, R. L. Young // *The American Naturalist*. – 2005. – Vol. 166, № 3. – P. 382–395.
44. Schoenrock, S. A. Perinatal nutrition interacts with genetic background to alter behavior in a parent-of-ori-

gin-dependent manner in adult Collaborative Cross mice / S. A. Schoenrock, D. Oreper, J. Farrington, R. C. McMullan [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2018. – Vol. 17, № 1. – e12438. – DOI: 10.1111/gbb.12438.

45. Churchill, G. A. The diversity outbred mouse population / G. A. Churchill, D. M. Gatti, S. C. Munger, K. L. Svenson // *Mammalian Genome*. – 2012. – Vol. 23. – P. 713–718.

References

1. McGill, B. J. Rebuilding community ecology from functional traits / B. J. McGill, B. J. Enquist, E. Weiher, M. Westoby // *Trends Ecology and Evolution*. – 2006. – Vol. 21. – P. 178–185.
2. Ackerly, D. D. A trait-based approach to community assembly: partitioning of species trait values into within- and among community components / D. D. Ackerly, W. K. Cornwell // *Ecology Letters*. – 2007. – Vol. 10, № 2. – P. 135–145.
3. Violle, C. The return of the variance: intraspecific variability in community ecology / C. Violle, B. J. Enquist, B. J. McGill, L. Jiang [et al.] // *Trends in Ecology and Evolution*. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 244–252.
4. Mouillot, D. A functional approach reveals community responses to disturbance / D. Mouillot, N. A. J. Graham, S. Villéger [et al.] // *Trends in Ecology and Evolution*. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 167–177.
5. Blonder, B. Hypervolume concepts in niche- and trait-based ecology / B. Blonder // *Ecography*. – 2018. – Vol. 41. – P. 1441–1455.
6. Salamin, N. Assessing rapid evolution in a changing environment / N. Salamin, R. O. Wüest, S. Lavergne, W. Thuiller [et al.] // *Trends in Ecology and Evolution*. – 2010. – Vol. 25, № 12. – P. 692–698.
7. Ceballos, G. Accelerated modern human-induced species losses: entering the sixth mass extinction / G. Ceballos, P. R. Ehrlich, A. D. Barnosky, A. Garsía [et al.] // *Science Advance*. – 2015. – Vol. 1, № 5. – e1400253. – DOI: 10.1126/sciadv.1400253.
8. Schleuning, M. Trait-based assessments of climate-change impacts on interacting species / M. Schleuning, E. L. Neuschulz, J. Albrecht, I. M. A. Bender [et al.] // *Trends in Ecology and Evolution*. – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 319–328.
9. Gonzalez, P. N. Developmental plasticity in covariance structure of the skull : effects of prenatal stress / P. N. Gonzalez, B. Hallgrímsson, E. E. Oyhenart // *Journal of Anatomy*. – 2011a. – Vol. 218. – P. 243–257.
10. Gonzalez, P. N. Effects of environmental perturbations during postnatal development on the phenotypic integration of the skull / P. N. Gonzalez, E. E. Oyhenart, B. Hallgrímsson // *Journal of Experimental Zoology Part B Molecular and Developmental Evolution*. – 2011b. – Vol. 316. – P. 547–561.
11. Badyaev, A. V. Epigenetic resolution of the ‘curse of complexity’ in adaptive evolution of complex traits / A. V. Badyaev // *Journal of Physiology*. – 2014. – Vol. 592, № 11. – P. 2251–2260.
12. Vasil'ev, A. G. Kontsepsiya morphonishi i evolutsionnaya ekologiya [Conception of morphonic and evolutionary ecology] / A. G. Vasil'ev. – Moscow : KMK Scientific Press, 2021. – 315 p.
13. Parmesan, C. Ecological and evolutionary responses to recent climate change / C. Parmesan // *The Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. – 2006. – Vol. 37. – P. 637–669.
14. Vasil'ev, A. G. Sootnoshenie biotopicheskoi i mezhgodovoi izmenchivosti ryzhei polevki v narushennykh vetrovalom i pozharom lesnykh biotopakh Srednego Urala [The ratio of biotopic and interannual variability of bank voles in windfall- and fire-transformed forest biotopes of the Middle Urals] / A. G. Vasil'ev, L. E. Lukyanova, Yu. V. Gorodilova // *Russian Journal of Ecology*. – 2022. – Vol. 53, № 6. – P. 509–520.
15. Renaud, S. Epigenetic effects on the mouse mandible: common features and discrepancies in remodeling due to muscular dystrophy and response to food consistency / S. Renaud, J.-C. Auffray, S. de La Porte // *BMC Evolutionary Biology*. – 2010. – Vol. 20, № 18. – P. 2–13. – DOI: 10.1186/1471-2148-10-28.
16. Anderson, P. S. L. Adaptive plasticity in the mouse mandible / P. S. L. Anderson, S. Renaud, E. J. Rayfield // *BMC Evolutionary Biology*. – 2014. – Vol. 14, № 85. – P. 2–9. – DOI: 10.1186/1471-2148-14-85.
17. Hansson, L. An interpretation of rodent dynamics as due to trophic interactions / L. Hansson // *Oikos*. – 1987. – Vol. 50. – P. 308–318.
18. Hansson, L. Dynamics and trophic interactions of small rodents: landscape or regional effects on spatial variation? / L. Hansson // *Oecologia*. – 2002. – Vol. 130. – P. 259–266.
19. Badyaev, A. V. Extreme environmental change and evolution: stress-induced morphological variation is strongly concordant with patterns of evolutionary divergence in shrew mandibles / A. V. Badyaev, K. R. Foresman // *Proceedings of the Royal Society, London B*. – 2000. – Vol. 267. – P. 371–377.
20. Young, R. L. Developmental plasticity links local adaptation and evolutionary diversification in foraging morphology / R. L. Young, A. V. Badyaev // *Journal of Experimental Zoology. Part B. Molecular and Developmental Evolution*. – 2010. – Vol. 314. – P. 434–444.
21. Starichenko, V. I. Individualnaya izmenchivost' metabolizma osteotropnykh toxicheskikh veschestv [Individual variability of metabolism of osteotropic toxic substances] / V. I. Starichenko, N. M. Lyubashevskii, B. V. Popov. – Ekaterinburg : Nauka, 1993. – 168 p.
22. Vasil'eva, I. A. Sravnenie ustoichivosti morphometricheskikh i nemetricheskikh harakteristik skeleta lineinykh myshei k sredovym vozdeistviyam v prenatalnom razvitií [Comparison of the stability of morphometric and non-metric characteristics of the skeleton of linear mice to environmental influences in prenatal development] / I. A. Vasil'eva, A. G. Vasil'ev, N. M. Lyubashevskii, V. I. Starichenko // *Genetika [Genetics]*. – 1988. – Vol. 24, № 7. – P. 1209–1214.

23. Vasil'ev, A. G. Gomologicheskaya izmenchivost' morfolo-gicheskikh struktur i epigeneticheskaya divergentsiya taxonov: osnovy populatsionnoi meronomii [Homological variability of morphological structures and epigenetic divergence of taxa: fundamentals of population meronomy] / A. G. Vasil'ev, I. A. Vasil'eva. – Moscow : KMK Scientific Press, 2009. – 511 p.
24. Starichenko, V. I. Metabolizm osteotropnykh toksicheskikh veshchestv : nasledstvennaya determinatsiya [Metabolism of osteotropic toxic substances : hereditary determination] / V. I. Starichenko // *Ekologicheskaya genetika [Ecological Genetics]*. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 27–37.
25. Rohlf, F. J. Extensions of the Procrustes method for the optimal superimposition of landmarks / F. J. Rohlf, D. Slice // *Systematic Biology*. – 1990. – Vol. 39, № 1. – P. 40–59.
26. Geometric morphometrics for biologists: A primer / M. L. Zelditch, D. L. Swiderski, H. D. Sheets, W. L. Fink. – New York: Elsevier Acad. Press, 2004. – 437 p.
27. Klingenberg, C. P. MorphoJ: an integrated software package for geometric morphometrics / C. P. Klingenberg // *Molecular Ecology Resources*. – 2011. – Vol. 11. – P. 353–357.
28. Zelditch, M. L. Developmental regulation of skull morphology II: ontogenetic dynamics of covariance / M. L. Zelditch, J. Mezey, H. D. Sheets, B. L. Lundrigan, T. Garland // *Evolution and Development*. – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 46–60.
29. Sheets, H. D. Studying ontogenetic trajectories using resampling methods and landmark data / H. D. Sheets, M. L. Zelditch // *Hystrix, the Italian Journal of Mammal*. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 67–73.
30. Vasil'ev, A. G. Geometricheskaya morfometriya: ot teorii k praktike [Geometric morphometrics: from theory to practice] / A. G. Vasil'ev, I. A. Vasil'eva, A. O. Shkurihin. – Moscow : KMK Scientific Press, 2018. – 471 p.
31. Caring for animals aiming for better science. Directive 2010/63/EU on protection of animals used for scientific purposes : animal welfare bodies and national committees. – Luxemburg : Luxemburg Publication Office of the European Union, 2018. – P. 1–29. – <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fca9ae7f-2554-11e9-8d04-01aa75ed71a1>.
32. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals : 2020 Edition / S. Leary, W. Underwood, R. Anthony, S. Cartner [et al.]. – Schaumburg, IL: American Veterinary Medical Association, 2020. – P. 3–121. – <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>.
33. Rohlf, F. J. TpsUtil, file utility program, version 1.74 / F. J. Rohlf // Department of Ecology & Evolution. – 2017a. – (program).
34. Rohlf, F. J. TpsDig2, digitize landmarks and outlines, version 2.30 / F. J. Rohlf // Depart. of Ecol. and Evolution, State University of New York at Stony Brook. – 2017b. – (program).
35. Glotov, N. V. Geneticheskaya geterogennost prirodnykh populyatsii po kolichestvennym priznakam [Genetical heterogeneity of natural population by quantitative traits]: extended abstract of Doctor's thesis / N. V. Glotov. – Leningrad, 1983. – 33 p.
36. Efron, B. Bootstrap methods for standard errors. Confidence intervals and other measures of statistical accuracy / B. Efron, R. Tibshirani // *Statistical Science*. – 1986. – Vol. 1. – P. 54–77.
37. Hammer, Q. PAST: Paleontological Statistics software package for education and data analysis / Q. Hammer, D. A. T. Harper, P. D. Ryan // *Paleontologia Electronica*. – 2001. – Vol. 4, № 1. – P. 1–9 (program).
38. Statistica. StatSoft, Inc. (data analysis software system), version 10. – 2011. – (program).
39. Cohen, J. A power primer / J. Cohen // *Psychol. Bulletin*. – 1992. – Vol. 112, № 1. – P. 155–159.
40. Zakharov, V. M. Population phenogenetics: Analysis of developmental stability in natural populations / V. M. Zakharov // *Acta Zoologica Fennica*. – 1992. – Vol. 191. – P. 7–30.
41. Yam, P. Genetic background shapes phenotypic response to diet for adiposity in the Collaborative Cross / P. Yam, J. Albright, M. VerHague, E. R. Gertz [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2021. – Vol. 11. – 615012. – DOI: 10.3389/fgene.2020.615012.
42. Tam, W. Y. Phenotypic characteristics of commonly used inbred mouse strains / W. Y. Tam, K. K. Cheung // *Journal of Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 98. – P. 1215–1234.
43. Badyaev, A. V. Evolution of morphological integration: developmental accommodation of stress-induced variation / A. V. Badyaev, K. R. Foresman, R. L. Young // *The American Naturalist*. – 2005. – Vol. 166, № 3. – P. 382–395.
44. Schoenrock, S. A. Perinatal nutrition interacts with genetic background to alter behavior in a parent-of-origin-dependent manner in adult Collaborative Cross mice / S. A. Schoenrock, D. Oreper, J. Farrington, R. C. McMullan [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2018. – Vol. 17, № 1. – e12438. – DOI: 10.1111/gbb.12438.
45. Churchill, G. A. The diversity outbred mouse population / G. A. Churchill, D. M. Gatti, S. C. Munger, K. L. Svenson // *Mammalian Genome*. – 2012. – Vol. 23. – P. 713–718.

Благодарности (госзадание)

Работа выполнена в рамках государственных заданий Института экологии растений и животных УрО РАН (№ 122021000091-2 и № 122021000077-6).

Авторы выражают благодарность Музею Института экологии растений и животных УрО РАН за предоставленный коллекционный материала, а также д.б.н. Н.М. Любашевскому за помощь в организации экспериментальных работ и Е. А. Шалагиной за подготовку костного материала к исследованию.

Информация об авторах:

Васильев Алексей Геннадьевич – профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией эволюционной экологии Института экологии растений и животных УрО РАН; Researcher ID: A-4458-2017; Scopus Author ID 7402046776; ORCID 0000-0002-5062-7288 (620144, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 202; e-mail: vag@ipae.uran.ru).

Васильева Ирина Антоновна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной экологии Института экологии растений и животных УрО РАН; Researcher ID: B-1158-2017; Scopus Author ID 8972470000; ORCID 0000-0002-4903-3212 (620144, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 202; e-mail: via@ipae.uran.ru).

Стариченко Вера Ивановна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной радиобиологии Института экологии растений и животных УрО РАН; Researcher ID: J-9956-2018; Scopus Author ID 7004158380; ORCID 0000-0001-9744-916X (620144, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 202; e-mail: starichenko@ipae.uran.ru).

About the authors:

Aleksei G. Vasil'ev – Professor, Doctor of Sciences (Biology), Head of the Evolutionary Ecology Laboratory at the Institute of Plant and Animal Ecology UB RAS; Researcher ID: A-4458-2017; Scopus Author ID 7402046776; ORCID 0000-0002-5062-7288 (Institute of Plant and Animal Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 202, 8 Marta str., Ekaterinburg, Russian Federation 620144; e-mail: vag@ipae.uran.ru).

Irina A. Vasil'eva – Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher at the Evolutionary Ecology Laboratory, Institute of Plant and Animal Ecology UB RAS; Researcher ID: B-1158-2017; Scopus Author ID 8972470000; ORCID 0000-0002-4903-3212 (Institute of Plant and Animal Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 202, 8 Marta str., Ekaterinburg, Russian Federation 620144; e-mail: via@ipae.uran.ru).

Vera I. Starichenko – Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher at the Population Radiobiology Laboratory, Institute of Plant and Animal Ecology UB RAS; Researcher ID: J-9956-2018; Scopus Author ID 7004158380; ORCID 0000-0001-9744-916X (Institute of Plant and Animal Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 202, 8 Marta str., Ekaterinburg, Russian Federation 620144; e-mail: starichenko@ipae.uran.ru).

Для цитирования:

Васильев, А. Г. Экспериментальная оценка морфогенетических эффектов несбалансированной материнской диеты у потомства мышей линий BALB/c, CBA и BC/IPAE / А. Г. Васильев, И. А. Васильева, В. И. Стариченко // Известия Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. Серия «Экспериментальная биология и экология». – 2023. – № 6 (64). – С. 73–85.

For citation:

Vasil'ev, A. G. Eksperimental'naya ocenka morfogeneticheskikh effektiv nesbalansirovannoj materinskoj diety u potomstva myshej linij BALB/c, CBA i BC/IPAE [Experimental evaluation of morphogenetic effects of unbalanced maternal diet on the offspring of BALB/c, CBA and BC/IPAE lines of mice] / A. G. Vasil'ev, I. A. Vasil'eva, V. I. Starichenko // Proceedings of the Komi Science Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. Series "Experimental Biology and Ecology". – 2023. – № 6 (64). – P. 73–85.

Дата поступления статьи: 15.05.2023

Прошла рецензирование: 11.07.2023

Принято решение о публикации: 18.07.2023

Received: 15.05.2023

Reviewed: 11.07.2023

Accepted: 18.07.2023